

# 渡海由貴子 論文内容の要旨

## 主論文

### Cyclin E low-molecular-weight isoform as a predictor of breast cancer in Japanese women

日本人女性乳癌患者における cyclin E 低分子アイソフォームの予後因子としての検討

渡海由貴子、前田茂人、山口淳三、宇賀達也、林田直美、谷口 堅、江口 晋、兼松隆之

掲載雑誌：International Surgery 2011 年

長崎大学大学院医歯薬総合研究科 医療科学専攻  
主任指導教員 兼松隆之教授（教室主任代理 中尾一彦教授）

#### 緒言）

乳癌は様々な特性を持ち、その治療法は近年テイラーメイドといわれるほど多岐にわたる。しかし、依然腋窩リンパ節転移のない n0 群でも予後不良症例がしばしば存在する。近年、細胞周期制御タンパクである cyclin E の低分子アイソフォーム（Low molecular weight isoform = LMWI）の発現と予後とは、強い相関が認められることが発表された（Keyomarsi K N Engl J Med 347,2002）。これまで免疫染色（IHC）による検索が行われていたが、cyclin E においては（IHC）では同定できず Western blot により発見された低分子アイソフォーム（LMWI）の存在が重要であること判明したという報告である。この研究は欧米とは背景の異なるであろう日本人乳癌ではまだ行われておらず、病理学的悪性度、いわゆる核グレードとの関連に言及した報告はない。そこで今回乳癌組織中における cyclin E タンパクの LMWI の発現を Western blot により解析し、臨床的意義や核グレードとの関連を検討した。

#### 対象と方法）

全例女性の浸潤性乳管癌。平均年齢は 55.6（34-87）歳。内訳は腋窩リンパ節の転移陽

性が 25 例、陰性が 44 例。ホルモンレセプターはエストロゲンレセプター (ER) プロゲステロンレセプター (PgR) いずれか陽性が 46 例、陰性が 23 例、組織の悪性度を示す核グレードはグレード 1 が 13 例、グレード 2 が 36 例、グレード 3 が 20 例。他にも既知の予後因子として腫瘍の浸潤径、病期、HER-2/neu 蛋白過剰発現、年齢があり、これらと Western blot で検出した cyclin E のフルフォームおよび LMWI との相関を単変量解析で、全生存期間、無再発生存期間との相関とそれぞれの予後因子を多変量解析で検討した。

### 結果)

cyclin E の LMWI 発現は 42 例(60.9%)。 cyclin E LMWI は高い核異型度と ER/PgR 発現に強く関連した。

単変量解析で良好な予後との相関があったものは年齢>55 歳、リンパ節転移陰性、StageIIA/B までと核グレード 1、2。 しかし cyclin E の LMWI 発現は全生存期間、無再発生存期間に対し共に関連がなかった。

統計的有意差はないもののリンパ節転移のない患者の数例の再発例に LMWI 発現例が存在した。例えばその 1 例はステージ I でホルモンレセプター陽性、HER-2 陰性で一般的に予後良好とされるタイプだったが再発し、診断後 4 年で死亡した。多変量解析では、核グレード 1、2 だけが、より長い全生存期間と相関した。

### 考察)

我々は乳癌の日本人患者の LMWI cyclin E の有用性を確認しようとしたが、予後との相関については統計学的に有意なものではなかった。しかし既知の予後因子との間、特にホルモンレセプターと核グレードとには有意な相関があった。

核グレードは治療法選択に不可欠の要素であるが、cyclin E LMWI との相関関係は報告されていない。アクティブな腫瘍は細胞周期が早いいため cyclin E 発現の強い腫瘍は核グレードが高いと予想でき、今回強い相関が証明できた。

また、LMWI 発現腫瘍はホルモンレセプター陰性と相関した。核グレードやホルモンレセプターのように他の予後因子と cyclin E LMWI を切り離すのは、非常に難しいと思われた。

結論としては、cyclin E、特に LMWI は日本人女性の乳癌においても予後不良な方向に寄与するように見える。 しかし、既知の予後因子(特に核グレード)を超えるものではでないことが今回我々の結果では示された。したがって、現在のところは日本人乳癌のすべての患者に cyclin E の評価をすべきというエビデンスはないが、補完的な因子にはなりうると思われる。今後より大きなデータでの検証が必要かもしれない。